

Code: 441-77070

Ref.: JAN-9

HUNGARIAN PEOPLE'S REPUBLIC
NATIONAL PATENT OFFICE
PATENT SPECIFICATION
PATENT NO. 178516

Int. Cl.: C 07 D 243/00,
C 07 B 19/00

Filing Date: May 5, 1978 (EE-2561)

Publication Date: September 28, 1981

Granted: March 31, 1983

PROCESS FOR PRODUCING PHARMACEUTICALLY SUITABLE SALTS OF
ENANTIOMERS OR THE (-) ENANTIOMER OF
1-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-5-ETHYL-7,8-DIMETHOXY-4-METHYL-5H-2,3-BENZODI
AZEPINE

Inventors: Dr. László Tóke, chemical engineer, 10 %; Dr. Elemér Fogassy, chemical engineer, 10 %; Dr. Tibor Láng, chemical engineer, 10 %; Dr. Mária Ács, chemical engineer, 10 %; Judit Láng, chemical engineer, 5 %; Dr. Gábor Tóth, chemist, 5 %; Dr. Lujza Petőcz, physician, 15 %; Dr. Iboly Kósóczky, physician, 15 %, Dr. Katalin Grazser, physician, 15 %; Györgyi Reichmann, chemist, 5 %, Budapest.

The object of this invention is the production of pharmaceutically suitable salts of enantiomers or the (-) enantiomer of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine, which is known as a psychovegetative regulator.

Production of racemic tofisopam is disclosed in Hungarian Patent Specification

No. 155 572. In the course of our research -- in contrast to our previous knowledge -- we found, surprisingly, that racemic tofisopam can be resolved. We further found that each of the two enantiomers appears in two conformations, which can be shown unambiguously by rotation. We also determined that the effect is not uniformly distributed between the two enantiomers, but in some pharmacological bodies the effect of the (-) enantiomer exceeds that of the racemic compound and appears at a lower dosage in comparison with the (+) enantiomer.

In the course of our research, we also worked out a process for converting the less effective (+) enantiomer, which is formed during resolution of racemic tofisopam, into the (-) enantiomer. In this process, the (+) enantiomer to be transformed is racemized in a polar solvent, in the presence of a basic catalyst, advantageously at a temperature of about 100°C, then the racemate is again resolved and the (-) enantiomer formed is separated.

In resolving, we generally proceed by making the racemic base react in the solvent with an optically active acid, and separating the diastereomer that dissolves more poorly from the solvent used, and the enantiomers are released from the diastereomers after filtering. In the case of these procedures, the methods for making the racemate and the resolving agent react, and producing the enantiomers, differ significantly.

According to the invention, we proceed by dissolving racemic tofisopam in some water-immiscible solvent (advantageously chloroform) and water, and adding the similarly dissolved resolving agent to this mixture in an amount less than 1 mol equivalent, preferably a half-mole equivalent of dibenzoyl-d-tartaric acid. We obtain an especially good result if, when the resolving agent is added, a previously purified diastereomer salt is poured into the mixture. The mixture obtained starts to crystallize when mixed at about room temperature and -- in the case where dibenzoyl-d-tartaric acid is used -- the acid salt of the (+) enantiomer formed with dibenzoyl-d-tartaric acid separates out, which crystallized with three [molecules of] water of crystallization. This salt is separated by filtering. For production of the enantiomers, water and the water-immiscible solvent, preferably chloroform, are added, then the mixture is made basic -- preferably with ammonia. The solvent, preferably chloroform solutions, are separated, with further extraction of the mother lye if necessary, and concentrated after drying.

We also proceed similarly with the mother lye remaining after separation of the diastereomer salt. The (+) and (-) enantiomers remain separate after concentration of the two extracts, which are crystallized with water, if necessary. The benzoyl-d-tartaric acid can be regenerated almost completely, for repeated use in resolving, by effect of acidification on the combined aqueous mother lyes.

The raw enantiomers obtained are purified by recrystallizing them from some solvent, for example methyl alcohol. Either enantiomer can be recrystallized appropriately in this manner, by crystallizing the regenerated racemate, and the optically purified enantiomer remains in solution,

from which it is obtained after concentration and addition of water. The recrystallization is repeated, if necessary. The tofisopam obtained as a byproduct of the recrystallization, which has a small specific rotating power, can be resolved again, by itself or mixed with synthetically obtained racemic tofisopam, in the above manner. In this way, the calculated yield of the enantiomer content of the racemate is above 80% for each enantiomer. We note that the raw enantiomers can be purified by repeated resolving.

If necessary, a salt that dissolves well can be obtained from the amorphous enantiomers, which crystallize with methanol, or from crystalline enantiomers, by adding a solvent and methane-sulfonic acid, preferably in such a way that into a solution of a salt of methane-sulfonic acid, or to the residue after concentration, another solvent is added and crystallized. In this way, we arrive at the yellow-colored methane-sulfonate of the enantiomers. The purity of the raw enantiomers is 73-78%.

We have found that an enantiomer produced in the manner according to the invention with a given configuration (+ or -) appear in the form of two (A and B) conformers, and these conformers have opposite rotations. The proportion of the minor conformer is 0-40%, depending on the solvent and the pH. The absolute rotating power of the A conformer is $[\alpha]_{546}^{20} = 586^\circ$, while that of the B (minor) conformer is $[\alpha]_{546}^{20} = 617^\circ$ ($c = 3, \text{CHCl}_3$). The ratio of the minor conformer in a chloroform solution after 48 h of standing at a temperature of 20°C is 15% in every case.

According to our studies, the enantiomer with the (-) configuration, which appears in the form of two conformers, has a significantly greater effect than racemic tofisopam. This is verified by the following data on effectiveness:

Toxicity in mice (orally):

	LD_{50} , mg/kg:
(-) enantiomer:	760
(+) enantiomer:	above 2000
racemate:	2300

Mobility blocking in mice

	ED_{50} , mg/kg
(-) enantiomer:	34
(+) enantiomer:	56
racemate:	48

Pain-relieving effect in mice:

	ED ₅₀ , mg/kg
(-) enantiomer:	85
(+) enantiomer:	400
racemate:	160

The process according to the invention will be illustrated through the following examples.

Example 1

38.2 g (0.1 mol) racemic tofisopam are dissolved in 100 mL chloroform, and 100 mL water is added to it. A solution obtained by heating 18.8 g (0.05 mol) dibenzoyl-d-tartaric acid monohydrate in 50 mL chloroform is added to the mixture obtained in this manner. A yellow solution is formed, from which, under stirring and scraping, a crystalline substance separates out. It is mixed for another half hour at a temperature of 5°C. The (+) enantiomer of dibenzoyl-d-tartaric acid, that separates out, which crystallized with 3H₂O, is filtered and suctioned well. The material is suspended with 3 x 30 mL chloroform, washed, then dried.

Weight: 34.3 g (87.0%)

Mp: 130°C

[α]₅₄₆²⁰ = between +100° and +130°

(c = 2, CHCl₃)

Example 2

27.7 g (0.035 mol) of diastereomer salt prepared according to Example 1 are suspended in 50 mL water, and 20 mL/cc NH₄OH is added under mixing. The oily substance that separates out is extracted with 3 x 30 mL chloroform, dried on calcined sodium sulfate, and concentrated. The (+) enantiomer obtained is a dense, viscous substance at first, which solidifies on standing.

Weight: 13.0 g (97.5%). The yield is almost complete with respect to the salt.

Mp.: 145°C

[α]₅₄₆²⁰ = +350° (c = 3, CHCl₃)

Example 3

20 mL of solid NH₄OH are added to the combined filtrates obtained according to Example 1 and the mother lye, under stirring. The chloroform phases is separated, and the aqueous phase is extracted with 3 x 30 mL chloroform. The chloroform solutions are combined and dried on calcined sodium sulfate, then concentrated. The residue, the (-) enantiomer, is a viscous substance, which solidifies on standing. The yield is almost complete (19.1g).

Mp.: 142° C

$[\alpha]_{546}^{20} = -320^\circ$ (c = 3, CHCl₃)

Example 4

The aqueous solution obtained by proceeding according to Examples 2 and 3 are combined, and about 45 mL concentrated HCl are added dropwise into the mixture under stirring. The regenerated dibenzoyl-d-tartaric-acid monohydrate separates out. After filtering, it is washed with 3 x 10 mL water and dried.

Weight: 16.9 g (90.0%)

Mp: 89°C

The substance obtained in this manner can be used repeatedly in the manner according to Example 1, with the results given there.

Example 5

The quantity of raw (-) enantiomer obtained according to Example 3 is dissolved in 740 mL methyl alcohol at 50°C, and the solution is cooled. Under scraping and seeding with the racemate, it starts to crystallize, then it is allowed to stand over night at a temperature below 5°C. The regenerated substance that separates out is filtered, suctioned well, and heated to 80°C with 40 mL water, mixed for 10 min, then cooled and filtered. 3.1 g (16.2%).

Mp: 145-150° C

$[\alpha]_{546}^{20} = -15^\circ$ (c = 3, CHCl₃)

The methyl-alcohol mother lye is clarified through bone charcoal and concentrated; and 50 mL water is added, heated to 80°C, mixed for 10 min, and left to cool, then the crystalline (-) enantiomer is filtered and dried.

Yield: 15.0 g (78.5%)

$[\alpha]_{546}^{20} = -360^\circ$

Example 6

The quantity of (-) enantiomer obtained according to Example 5 is dissolved in 400 mL methyl alcohol at 50°C, and thereafter we proceed according to Example 5. The melting point of the regenerated substance obtained by recrystallization is 145-150°C.

Yield: 2.0 g (13.3%)

$[\alpha]_{546}^{20} = -17^\circ$ (c = 3, CHCl₃)

The (-) enantiomer is separated from the methyl-alcohol mother lye.

Yield: 12.5 g (83.3%)

Mp.: 142°C

$[\alpha]_{546}^{20} = -390^\circ$ (c = 3, CHCl₃)

Example 7

38.2 g (0.01 mol) of regenerated racemate or a mixture of regenerated racemate and racemate, the specific optical rotating power of which, measured under conditions identical to the enantiomers, has an absolute value less than 30°, are dissolved in 100 mL chloroform, and thereafter we proceed as in Example 1. The results obtained agree well with what is given there.

Example 8

5.0 g (-) enantiomer, $[\alpha]_{546}^{20} = -539^\circ$ [sic], c = 3, chloroform, (-) enantiomer content:

99.1%, dominant conformer content, is dissolved in 97.0/20 mL anhydrous methanol, and 1.26 g methane-sulfonic acid is added. The yellow solution obtained is concentrated at 60°C at most, then dried in a vacuum extractor. The weight of the methane-sulfonic-salt of the (-) enantiomer obtained is 6.2 g.

$[\alpha]_{546}^{20} = +33.4^\circ$ C (c = 3, chloroform)

Mp.: 60°C

Claims

1. A process for producing pharmacologically suitable salts of enantiomers of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine or the (-) enantiomer, characterized by the fact that dibenzoyl-d-tartaric acid is added to a racemic 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine solution prepared with water and a water-immiscible solvent, the enantiomer that separates in crystalline form is filtered, then an organic solvent, preferably chloroform, is added separately to it and to the mother lye, then a base, preferably solid ammonium hydroxide, is added to the mixture, the aqueous and the water-immiscible organic-solvent phase are separated, or the separated enantiomer in a particular case, the aqueous mother lye is extracted by any suitable method, if desired, and the enantiomers obtained by combining the appropriate phases, drying, and concentration -- after repeated resolving if desired -- are combined, purified if desired, then the (-) enantiomer is formed into a pharmacologically suitable salt, if desired.

2. The embodiment of the procedure according to Claim 1 or 2 [sic], characterized by the fact that the dibenzoyl-d-tartaric acid is used in a quantity less than 1 mol equivalent.

3. An embodiment according to either of Claims 1-3 [sic; 1-2], characterized by the fact that the resolving agent is added gradually, and the mixture is inoculated with the diastereomer salt.

4. A process according to any of Claims 1-4 [sic; 1-3] for purifying the enantiomers, characterized by the fact that the raw enantiomer is dissolved in an organic solvent, preferably methanol, the mother lye is concentrated, and the enantiomer, which separates from the aqueous solution in crystalline form, is filtered.

XP-002133367

1/f - (C) FILE CAPLUS

AN - 1982:438959 CAPLUS

DN - 97:38959

TI - 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine enantiomers and their pharmaceutically useful (-)-enantiols salts

IN - Toke, Laszlo; Fogassy, Elemer; Lang, Tibor; Acs, Maria; Lang, Judit; Tó Gabor; Petocz, Lujza; Kosoczky, Ibolya; Grasser, Katalin; Reichmann, Gyorgyi

PA - E. Gy. T. Gyogyszervegyeszeti Gyar, Hung.

SO - Hung. Teljes, 12 pp.

CODEN: HUXXBU

DT - Patent

LA - Hungarian

IC - C07D243/00;C07B19/00

CC - 28-21 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))

FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN - HU20953	O	19810928	HU 1978-EE2561	19780505
	HU178516	P	19820528	

AB - The title benzodiazepine (Tofisopam) (I) was resolved with 0.5 equiv dibenzoyl-D-tartaric acid (II), and the less active (+)-enantiomer was racemized. Thus, a mixt. of I and II in HCCl₃-H₂O deposited 87% (+)-I salt. The filtrate was treated with NH₄OH and the org. phase evapd. to give apprx. 100% (-)-I. Crystn. of it from MeOH and aq. MeOH gave the conformers in 16.2 and 78.5% yields, resp.

ST - Tofisopam resolin; benzodiazepine deriv resolin

IT - 82059-50-5P 82059-51-6P 82339-96-6P 82339-97-7P
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of)

IT - 22345-47-7

RL: PROC (Process)
(resolin. of)

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

178516

Bejelentés napja: 1978. V. 05. (EE-2561)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 243/00,

C 07 B 19/00

Közzététel napja: 1981. IX. 28.

Megjelent: 1983. III. 31.

Feltalálók:

dr. Tőke László vegyésmérnök 10%, dr. Fogassy Elemér vegyésmérnök 10%,
dr. Láng Tibor vegyésmérnök 10%, dr. Ács Mária vegyésmérnök 10%, Láng
Judit vegyésmérnök 5%, dr. Tóth Gábor vegyész 5%, dr. Petőcz Lujza orvos
15%, dr. Kosóczky Ibolya orvos 15%, dr. Grasser Katalin orvos 15%, Reichmann
Györgyi vegyész 5%, Budapest

Szabadalmas:

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár,
Budapest

Eljárás az 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-7,8-dimetoxi-4- -metil-5H-2,3-benzodiazepin enantiomerjei, illetve a (-)enantiomer gyógyászatilag alkalmás sóinak előállítására

1

2

A találmány tárgya eljárás az előnyös pszichov-
getatív regulátorként ismert 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-
-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin (a to-
vábbiakban: tofizopam) enantiomerjei, illetve a
(-)enantiomer gyógyászatilag alkalmás sóinak elő-
állítására.

A racém tofizopam előállítását a 155 572 sz. ma-
gyar szabadalmi leírás ismerteti. Kutatásaink során
– ellentétben az eddigi ismereteinkkel – meglepõ
módon azt találtuk, hogy a racém tofizopam rezol-
válható. Azt találtuk továbbá, hogy a két enantio-
mer mindegyike két konformációban jelenkezik,
ami a forgatásnál egyértelműen kímutatható. Azt is
megállapítottuk, hogy a hatás nem egyformán oszlik
meg a két enantiomer között, hanem a farmakoló-
giai tesztek egy részén a (-)-enantiomer hatása felül-
múlja a racém vegyület hatását, és a (+)-enantiomer-
hez képest alacsonyabb dózisban jelentkezik.

Kutatásaink során kidolgoztunk egy eljárást a ra-
cém tofizopam rezolválása során keletkező, kevésbé
hatásos (+)-enantiomer (–)-enantiomerre alakítására
is. Ennek értelmében az átalakítandó (+)-enantiomert
poláros oldószerben, bázikus katalizátor jelenléte-
ben, előnyösen 100°C körül hőmérőkleten racemi-
záljuk, majd a racemát újra rezolváljuk, és a kelet-
kező (–)-enantiomert elkülönítjük.

A rezolválásoknál általában úgy járunk el, hogy a
racém bázist oldószerben valamilyen optikailag aktív
savval reagáltatják, és a keletkezett diasztereomerek

közül a rosszabbul oldódó kiválik az alkalmazott
oldószerből, és szűrés után az enantiomereket a dia-
sztereomerekből felszabadítják. Jelentősen eltérőek
ezek eljárások esetében a racemát és rezolválóágens
reagáltatásának módjai, illetve az enantiomerek elő-
állításai.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a racém
tofizopamat valamilyen vízzel nem elégítődő oldó-
szerben (célszerűen kloroformban) és vízbén oldjuk,
és ebbé az elegyre adjuk az ugyancsak oldott,
1 molekviválsnál kisebb mennyiségi rezolváló
ágensek, a célszerűen félekiváls mennyiségi diben-
zoil-d-borkósavat. Különösen jó eredményt kaptunk
akkor, ha a rezolváló ágenst adagoljuk, s előzőleg
tiszta diasztereomersől beoltjuk az elegyet. A ka-
pott elegy keverés közben szabahőmérséklet körüli
hőmérsékleten kristályosodni kezd, és – dibenzoil-
-d-borkósav alkalmazása esetén – kiválik a (+)-enani-
tiomer dibenzoil-d-borkósavval képezett savanyú
sója, ami három kristályvízzel kristályosodik. Ezt a
sót szűréssel elkülönítjük. Az enantiomerek előállí-
tása céljából a sóhoz vizet, továbbá vízzel nem ele-
gyedő oldósert, célszerűen kloroformot adunk,
majd – célszerűen ammoniával – meglúgosítjuk. Az
oldószeres, célszerűen kloroformos oldatot alkülö-
nítjük, az anyalúgokat szűksg esetén tovább extra-
háljuk, a megfelelő oldatot egyesítjük, és száritás
után bepároljuk.

Hasonlóan járunk el a diasztereomer só alkülöni-
tése után visszamaradt anyalúggal is. A két extrak-

20

25

30

tumból a bepárlás után külön-külön visszamarad a nyers (+) és (-)-enantiomer, melyek szükség esetén vízzel eldolgozva kristályosodnak. Vizes elegy lúgosítása esetén az enantiomerek ugyancsak kristályosodnak. Az egyesített vizes anyahígokból savanyítás hatására, közel kvantitatíven, ismételt rezolváláshoz felhasználható dibenzoil-d-borkősavat regeneráltuk.

A kapott nyers enantiomerek tisztítását úgy végezzük, hogy azokat valamilyen oldószerből, például metilalkoholból átkristályosítjuk. Célszerűen úgy kristályosítható át bármely enantiomer, hogy a regenerált racemát kristályosodik ki, és az optikailag tisztított enantiomer az oldatban marad, melyből bepárlás és víz hozzáadása után nyerjük. Az átkristályosítást szükség esetén megismételjük. Az átkristályosítás melléktermékeként kapott kis fajlagos forgatóképességű tofizopamot önmagában, vagy eredetileg szintetikus úton nyert racém tofizopammal keverve az előbbiek szerint ismét rezolváljuk. Ilyen módon a racemát enantiomer-tartalmára számított termelés minden izomer esetében 80% feletti. Megjegyezzük, hogy a nyers enantiomerek tisztítását elvégezhetjük ismételt rezolválással is.

Szükség esetén az amorf, vagy metanoljal kristályosodó, illetve a kristályos enantiomerekből oldószer és metánszulfonsav hozzáadására vízben jól oldódó sót képezünk, célszerűen oly módon, hogy a metánszulfonsavas só oldatához, vagy annak bepárlása után a maradékhoz másik oldószeret, célszerűen étert adunk és kristályosítjuk. Igy az enantiomerek sárga színű metánszulfonátjához jutunk. A nyers enantiomerek tisztasága 73–78%.

Azt találtuk, hogy találmany szerinti módon előállított adott (+) illetve (-) konfigurációjú enantiomer két (A és B) konformer formájában jelentkezik, s e konformerek ellentétes forgatásuk. A minor 40 konformer aránya oldószerből és pH-tól függően 0–40%. Az A konformer abszolút forgatóképessége: $[\alpha]_{D}^{20} = -586^\circ$ mg a B konformeré (ez a minor): $[\alpha]_{D}^{20} = +617^\circ$ (c = 3, CHCl_3). A kloroformos oldat minor konformer-aránya 48 órás 20 °C hőmérsékleten állás után minden esetben 15%-ra áll be.

Vizsgálataink szerint a (-)-konfigurációjú enantiomer, amely két konformer formájában jelentkezik, jelentősen jobb hatású, mint a racém tofizopam. Ezt az alábbi hatástani adatok is igazolják:

Toxicitás egéren (per os): (LD_{50} mg/kg)

(-)-enantiomer:	760
(+)-enantiomer:	2000 felett
racemát	2300

Motilitás-gátlás egéren:

	ED ₅₀ mg/kg
(-)-enantiomer:	34
(+)-enantiomer:	56
racemát	48

Fájdalomcsillapító hatás egéren:

	ED ₅₀ mg/kg
(-)-enantiomer:	85
(+)-enantiomer:	400
racemát	160

A találmany szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be.

1. példa

38,2 g (0,1 mól) racem tofizopamot 100 ml kloroformban oldunk és 100 ml vizet adunk hozzá. Az így kapott elegyhez 50 ml kloroformban melegítéssel oldott 18,8 g (0,05 mól) dibenzoil-d-borkősav-monohidrátot adunk. Sárga oldat keletkezik, melyből keverés közben, kapargatásra kristályos anyag válik ki. További fél órán át 5 °C alatti hőmérsékleten keverjük. A kivált (+)-enantiomer-dibenzoil-d-borkősav-sót, ami 3 H_2O -val kristályosodik, szűrjük, jól leszívjuk. Az anyagot 3 x 30 ml kloroformmal szuszpendálva mossuk, majd száritjuk.

Súlya: 34,3 g (87,0%).

Op.: 130 °C

$[\alpha]_{D}^{20} = +100^\circ$ és $+130^\circ$ közötti

(c = 2, CHCl_3)

2. példa

27,7 g (0,035 mól) 1. példa szerinti módon előállított diazstereomer sót 50 ml vízben szuszpendálunk és 20 ml cc NH_4OH -t adunk hozzá keverés közben. A kivált olajos anyagot 3 x 30 ml kloroformmal extraháljuk, izzított nátriumszulfáton száritjuk és bepároljuk. A kapott (+)-enantiomer először sűrű, viszkózus anyag, állás közben megszilárdul.

Súlya: 13,0 g (97,5%). A termelés a sora számítva közel kvantitatív.

Op.: 145 °C

$[\alpha]_{D}^{20} = +350^\circ$ (c = 3, CHCl_3)

3. példa

Az 1. példa szerinti módon kapott egyesített szűrleteket és anyalúgot keverés közben 20 ml törmeny NH_4OH -dal lúgosítjuk. A kloroformos fázist elválasztjuk, és a vizes fázist 3 x 30 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatokat egyesítjük, és izzított nátriumszulfáton száritjuk, majd bepároljuk. A maradék a (-)-enantiomer, viszkózus anyag, állás közben megszilárdul. A termelés közel kvantitatív. (19,1 g)

Op.: 142 °C

$[\alpha]_{D}^{20} = -320^\circ$ (c = 3, CHCl_3)

4. példa

A 2. és 3. példák szerint eljára kapott vizes oldatokat egyesítjük és keverés közben kb. 45 ml tömény HCl-at csepegetünk az elegyhez. Kiválik a regenerált dibenzoil-d-borkősav-monohidrát. Szűrés után 3×10 ml vízzel mosunk és száritjuk.

Súlya: 16,9 g (90,0%)

Op.: 88 °C

Az így kapott anyagot az 1. példa szerinti módon, az ott megadott eredményekkel, ismételten rezolváláshoz használjuk.

5. példa

A 3. példa szerint kapott nyers (-)-enantiomer-mennyiséget 740 ml metilalkoholban 50 °C-on feloldjuk, az oldatot lehűtjük. Kapargálásra és racemáttal történő beoltásra kristályosodni kezd, majd egy éjjel 5 °C alatti hőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált regenerált anyagot szűrjük, jól leszívatjuk, és 40 ml vízzel 80 °C-ig felmelegítjük, 10 percig keverjük, majd lehűtjük és szűrjük. 3,1 g (16,2%)

Op.: 145–150 °C

$[\alpha]_{D}^{20} = -15^{\circ}$ (c = 3, CHCl₃)

A metilalkoholos anyalúgban csontszénen derítjük, bepároljuk és a maradékhoz 50 ml vizet adunk, 80 °C-ig melegítjük, 10 percig keverjük és lehűlni hagyjuk, majd a kristályos (-)-enantiomert szűrjük és száritjuk.

Kitermelés: 15,0 g (78,5%)

$[\alpha]_{D}^{20} = -360^{\circ}$

6. példa

Az 5. példa szerint kapott (-)-enantiomer-mennyiséget 400 ml metilalkoholban 50 °C-on feloldjuk és a továbbiakban is az 5. példa szerint járunk el. Az átkristályosítással kapott regenerált 40 anyag olvadáspontja: 145–150 °C.

Kitermelés: 2,0 g (13,3%)

$[\alpha]_{D}^{20} = -17^{\circ}$ (c = 3, CHCl₃)

A metilalkoholos anyalúgból a (-)-enantiomert különítjük el.

Kitermelés: 12,5 g (83,3%)

Op.: 142 °C

$[\alpha]_{D}^{20} = -390^{\circ}$ (c = 3, CHCl₃)

7. példa

38,2 g (0,01 mol) regenerált racemát, vagy regenerált racemát és racemát keverékét, melynek fajlagos optikai forgatóképessége az enantiomerekkel azonos körülmények között mért abszolút értéke 30° alatti, 100 ml kloroformban oldunk, és a továb-

blakban az 1. példa szerint járunk el. A kapott eredmények az ott megadottakkal jól egyeznek.

8. példa

5,0 g (-)-enantiomert $[\alpha]_{D}^{20} = -539^{\circ}\text{C}$, c = 3, kloroform, (-)-enantiomer-tartalom: 99,1%, domináns konformer-tartalom: 97,0/20 ml vizmentes metanolban oldunk, és 1,26 g metánsulfonsavat adunk hozzá. A kapott sága oldatot legfeljebb 60 °C-on bepároljuk, majd vákuumexszíkkátorban száritjuk. A kapott (-)-enantiomer-metánsulfonsavas só súlya: 6,2 g
 $[\alpha]_{D}^{20} = +33,4^{\circ}\text{C}$, c = 3, kloroform).

Op.: 60 °C.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás racém 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin enantiomerjei, illetve a (-)-enantiomer gyógyászatilag alkalmas sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy a racém 1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin vízzel és valamely vízzel nem elegyedő oldószerrel készült oldatához dibenzoil-d-borkősavat adunk, a kristályosan kiválo enantiomersőt szűrjük, majd hozzá, valamint az anyalúghoz külön-külön vizet és vízzel nem elegyedő szerves oldósért, célszerűen kloroformot adunk, majd az elegybe lúgot, célszerűen tömény ammóniumhidroxidot adunk, a vizes és vízzel nem elegyedő szerves oldószeres fázist, illetve adott esetben a kívánt enantiomert elkülönítjük, a vizes anyalúgot kívánt esetben tetszés szerinti alkalmallal extraháljuk, és a megfelelő fázisok egyesítése, száritása és bepárlása útján kapott enantiomereket – kívánt esetben ismételt rezolválás után – összegyűjtjük, kívánt esetben tisztítjuk, majd kívánt esetben a (-)-enantiomert gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítjuk.

2. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a dibenzoil-d-borkősavat 1 mólekívávalensnél kisebb mennyiségben alkalmazzuk.

3. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a rezolválószer hozzáadását adagolással végezzük, s előzőleg tisztta diazstereomer-sővel beoltjuk az elegyet.

4. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az enantiomerek tisztítására, azzal jellemezve, hogy a nyers enantiomert szerves oldószerben, célszerűen metanolban oldjuk, a kristályosan kiválo racemát szűrjük, az anyalúgot bepároljuk, és a maradék vizes oldatából kristályosan kiválo enantiomert szűrjük.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.